

## ROSIGLITAZONA

Martínez Escudero, JA; Ventura López, P; Núñez Cámara, C - Farmacéuticos Atención Primaria Ciudad Real

CODIGO ATC: A10BG02

VALORACION TERAPEUTICA: ★ (Nula o muy pequeña mejora terapéutica)

*Rosiglitazona es un derivado de tipo tiazolidindiona, no relacionado química o farmacológicamente con otros antidiabéticos. Se administra por vía oral exclusivamente asociado a metformina o sulfonilureas en pacientes que presenten control insuficiente a pesar de emplear las dosis máximas de estos fármacos. No está registrado para usar como monoterapia, en combinación con insulina o como parte de una terapia triple con metformina o sulfonilurea. Está clasificado como medicamento de Diagnóstico Hospitalario, por lo que debe ser prescrito por un médico especialista y necesita visado previo a su dispensación.*

### INDICACIONES (1)

*Rosiglitazona (RSG)* está autorizada para su uso en combinación en el tratamiento oral de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con *metformina (MF)* o sulfonilurea (SU). En combinación con *MF* sólo en pacientes obesos; en combinación con (SU) sólo en pacientes con intolerancia a *MF* o en los que la *MF* está contraindicada.

### POSOLOGÍA (1,2)

La experiencia con *RSG* está limitada a 2 años, no debiendo utilizarse en monoterapia

\* Combinación *RSG+MF*: dosis inicial habitual 4 mg/día. Se puede incrementar hasta 8 mg/día después de 8 semanas si se precisa un mejor control glucémico.

\*Combinación *RSG+SU*: Actualmente no existe experiencia con dosis superiores a 4 mg/día.

Se puede administrar en una o dos tomas diarias, con o sin alimentos. No es necesario ajustar la dosis en **ancianos** ni en **insuficiencia renal leve o moderada**. No se debe utilizar en **insuficiencia renal severa** ni en **insuficiencia hepática**. En **embarazo** utilizar sólo en ausencia de opciones terapéuticas más seguras evaluando riesgo/beneficio (el fármaco de elección es la insulina), es categoría C de la FDA. No debe utilizarse durante el periodo de **lactancia**.

### MECANISMO DE ACCIÓN (2,3)

Las tiazolidindionas son agonistas selectivos del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroximas) que regula la expresión de genes que codifican proteínas que intervienen en el metabolismo de la glucosa mediada por la insulina. *Rosiglitazona* reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

### FARMACOCINÉTICA (2)

La biodisponibilidad de *RSG* se aproxima al 99% después de administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 1 hora. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,8%. Se metaboliza de manera amplia en el hígado a través del citocromo P450 CYP2C8 y la vía principal de eliminación es la urinaria (67%), la vía fecal justifica un 25%.

### EFICACIA CLINICA

Estudio (4) randomizado, doble ciego y controlado, de 26 semanas de duración con 348 pacientes con DM2 mal controlada

con metformina sólo; se comparó *M+RSG* (4 mg o 8 mg, una vez al día) vs *metformina*+placebo (*MF+PL*), se observaron disminución de la HbA1c del 0,56% (4 mg) y 0,78% (8 mg) y aumento del 0,45% (placebo); disminución de la glucosa plasmática media de 2,2 mmol/L (4mg) y 2,9 mmol/L (8mg); disminución del hematocrito de 1,8% (4mg) y 2,5% (8mg); aumento el LDL-colesterol de 0,36 mmol/L (4mg) y 0,4 mmol/l (8mg), aumento del HDL-colesterol de 0,08 mmol/l (4mg) y 0,1 mmol/l (8mg), aumento del colesterol total de 0,53 mmol/l (4mg) y 0,6 mmol/L(8mg), aumento de la masa corporal de 0,7 kg (4mg) y 1,9 kg (8mg).

Otro estudio (5) de 26 semanas de duración, randomizado, doble ciego y controlado comparando efectos de *SU+RSG* (1 ó 2 mg/día) con *SU+PL*, en 574 pacientes con diabetes tipo 2. Los grupos tratados con *SU+RSG*, presentaron disminución estadísticamente significativa de la HbA1c (0,59% con 1mg y 1,03% con 2mg),

Otro estudio (6) randomizado, doble ciego durante 26 semanas con 319 pacientes tratados con insulina y con control insuficiente se añadió *RSG* observándose reducciones de HbA1c, pero está contraindicada su utilización conjunta al haberse observado una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca.

### EFECTOS SECUNDARIOS (6, 7)

**RSG+MF: Frecuencia >1/10, <1/100:** hiperlipemia, acidosis láctica, agravamiento de la DM, hipercolesterolemia vértigo, vómitos, anorexia, estreñimiento, edema (4,4%), aumento de peso (3,7%). **Frecuencia <1/10:** anemia, hipoglucemia, hiperglucemia, cefalea, diarrea, flatulencia, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, cansancio.

**RSG+SU: Frecuencia >1/10, <1/100:** anemia trombocitopenia, edema (3,6%), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipemia, somnolencia, vértigo, cefalea, parestesia, disnea, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, aumento de apetito, aumento de peso (6,3%), alopecia, erupción, cansancio, astenia. **Frecuencia <1/10:** hipoglucemia, hiperglucemia, aumento de peso.

### CONTRAINDICACIONES (1,7)

Su uso está contraindicado en: \* hipersensibilidad conocida a *rosiglitazona* o a alguno de los excipientes. \* Insuficiencia cardiaca o historia de insuficiencia cardiaca (estadios I a IV NYHA), puede causar retención de líquidos que empeore la enfermedad. \* Insuficiencia hepática. \* Combinarla con *insulina*. \* No usar en diabetes insulino-dependiente

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES (1,7)

En hipertensos *RSG* puede causar retención de líquidos/edema lo que podría agravar la hipertensión y exacerbar o desencadenar IC. El tratamiento con *RSG* debe interrumpirse si se produce deterioro de la función cardiaca.

*RSG* y función hepática: La primera glitazona que se comercializó (*troglitazona*) se retiró a los 2 meses por la evidencia de que podía causar hepatopatías graves y a veces fatales. En los ensayos clínicos con *RSG* la incidencia de elevación de enzimas hepáticas (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad fue igual a la del placebo (0,2%) y menor que la de los fármacos de referencia (0,5% *MF* y *SU*). La incidencia total de reacciones adversas hepatobiliares fue baja en comparación con placebo (0,6% *RSG+SU*; 0,5% *RSG+MF*; 0,7% *RSG+PB*). En la postcomercialización se han encontrado casos aislados de elevación de las enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Aunque en casos muy raros se ha notificado un desenlace fatal, no habiéndose establecido una relación causal. En consecuencia, se recomienda monitorizar la función hepática en los pacientes tratados con *RSG*, antes de comenzar y durante el tratamiento no debiendo iniciarse con niveles basales incrementados de enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar tratamiento se recomienda monitorizar cada dos meses durante los primeros doce y después periódicamente. Si los niveles de ALT se incrementan por encima de 3 veces el límite superior de normalidad se debe interrumpir el tratamiento. Si se presentan síntomas que sugieran disfunción hepática (náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido,

comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con *RSG* se basará en el juicio clínico hasta tener los resultados de laboratorio. Si se observa ictericia, suspender el tratamiento.

## INTERACCIONES (1)

Debido a que los AINEs y la *RSG* se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

*Paclitaxel* en uso concomitante con *RSG* podría dar lugar a una inhibición del metabolismo ya que comparten la misma vía metabólica.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA Y CONCLUSIONES

- 1.- *Rosiglitazona* es un antidiabético oral que actúa disminuyendo la resistencia periférica a la insulina.
- 2.- Sólo debe utilizarse en combinación con *metformina* o *sulfonilureas*, en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con *metformina* o *sulfonilurea*.
- 3.- Los estudios realizados no aportan datos a más de 2 años sobre el mantenimiento de la eficacia y sobre los efectos sobre los factores de riesgo, reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio.
- 4.- Aunque no hay evidencias hasta la fecha de efectos hepatotóxicos con *rosiglitazona*, queda por conocer si los casos de hepatotoxicidad asociados a *troglitazona* son una característica exclusiva de ésta o si son un efecto de "clase".

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	PVP (Ptas.)	PVP (Euros)	DDD (mg)	Coste Tratamiento o DDD (Ptas.)	Coste Tratamiento o DDD (Euros)
<i>Rosiglitazona</i>	<i>Avandia</i> <sup>®</sup>	8 mg-28 comp	10756	64,64	4*	192,07	1,15
		4 mg-28 comp	7032	42,26		251,14	1,51
		4 mg-56 comp	14064	84,53		251,14	1,51
<i>Metformina</i>	<i>Dianben</i> <sup>®</sup>	850 mg g 50 comp	461	2,77	1,7** g	18,44	0,11
<i>Glibenclamida</i>	<i>Daonil</i> <sup>®</sup>	5 mg 30 comp	319	1,92	10 mg	21,27	0,13
		5 mg 100 com	775	4,66		15,50	0,09
	<i>Euglucon</i> <sup>®</sup>	5 mg 30 comp	376	2,26		25,07	0,15
		5 mg 100 comp	775	4,66		15,50	0,09
		5 mg 30 comp	324	1,95		21,60	0,13
<i>Norglicem</i> <sup>®</sup> 5	5 mg 100 comp	538	3,23	10,76	0,07		
	5 mg 100 comp	398	2,39	7,96	0,05		
<i>RSG+MF</i>	<i>Avandia</i> <sup>®</sup> + <i>Dianben</i> <sup>®</sup>	4 mg 56 comp + 850 mg 50 comp	14064 + 461	84,53 + 2,77	4 mg + 1,7**g	269,68	1,62

Fuente: Nomenclator Digitalis. INSALUD. Noviembre 2001. \* Dosis inicial. \*\* Dosis usual

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ficha técnica de *Avandia*<sup>®</sup>. Laboratorio GaxoSmithkline. Julio 2000
- 2.- *Rosiglitazona*. *Panorama Actual del Medicamento* 2001; **25(242)**: 283-6.
- 3.- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR and Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann t Med* 2001; **134**: 61-7.
- 4.- Ffseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **283**:1695-1702.

- 5.- Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. A of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2000; **17**: 40-7.
- 6.- Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone i the treatment of Type 2 diabetes mellitus. A critical review. *Clinical Therapeutics* 2000; **22(10)**: 1151-8.
- 7.- Pioglitazon and rosiglitazone for diabetes. *DTB* 2001; **9(39)**: 65-8.

**Comité de Reducción:** Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M<sup>a</sup> Y, Heredia Checa C, Lloret Callejo M<sup>a</sup> A, Montero Fernández M<sup>a</sup> J, Morales Garrido S, Muñoz Gavilán A, Núñez Cámara C, Ventura López P

**Colaboración:** Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo

**Edita SESCAM:** Gerencias de Atención Primaria de : Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

**Buzón de Correo:** Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44 00 29. e-mail: [pventura@sescam.org](mailto:pventura@sescam.org)

